



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **BCGite, um desafio diagnóstico – a propósito de um Caso Clínico**

Mariana Raquel Vieira Dias

**Junho'2018**

---

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **BCGite, um desafio diagnóstico – a propósito de um Caso Clínico**

Mariana Raquel Vieira Dias

**Orientado por:**

Dra. Sandra Sofia Fontes Bahia Braz

**Junho'2018**

---

## Resumo

A instilação intravesical do bacilo Calmette-Guérin (BCG) está indicada no tratamento e prevenção da recidiva do carcinoma superficial de alto grau da bexiga e do carcinoma *in situ*. Apesar de considerada uma terapêutica segura estão descritas complicações locais e sistêmicas. Estas complicações são raras, apresentando uma incidência cumulativa inferior a 5%, mas de particular relevância pela potencial severidade clínica e pela dificuldade do diagnóstico que, muitas vezes, representam para o clínico.

Apresenta-se o caso de um homem de 80 anos com carcinoma do urotélio vesical que foi tratado com instilações intravesicais do BCG. Cerca de um ano após o início da imunoterapia, iniciou quadro de astenia, febre baixa, sudorese noturna e perda ponderal e, alguns meses depois, teve um episódio inaugural de crise convulsiva. Apresentava pancitopenia (Hb: 7,9 g/dL, leucócitos: 3 120/ $\mu$ L, plaquetas: 129 000/ $\mu$ L) e o exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano mostrava 20 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos, glicose diminuída e proteínas e adenosina deaminase elevadas. Os exames de imagem documentaram hepatoesplenomegalia e aneurismas micóticos na aorta abdominal. Os achados do exame histopatológico da biópsia osteomedular foram sugestivos de mielite granulomatosa. No exame microbiológico do sangue medular e do lavado-broncoalveolar foi identificado *Mycobacterium bovis*. Admitiu-se o diagnóstico de infecção disseminada por *Mycobacterium bovis*, com envolvimento meníngeo, pulmonar, vascular e da medula óssea, como complicação da instilação intravesical do BCG. Instituiu-se terapêutica com isoniazida, rifampicina e etambutol.

A apresentação deste caso pretende alertar para complicações raras de uma terapêutica frequente. O envolvimento meníngeo e vascular é incomum e na literatura estão descritos apenas 13 casos de infecção da medula óssea pelo *Mycobacterium bovis* atenuado. O reconhecimento das complicações da imunoterapia com BCG é fundamental para o início precoce da terapêutica.

## Abstract

Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin (BCG) is indicated for the treatment and prevention of recurrence of high grade superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Although considered a safe therapy, local and systemic complications have been described. These complications are uncommon, with a cumulative incidence lower than 5%, they assume particular relevance due to its potential severity for the patient and also because it poses a diagnostic challenge for the clinician.

We report the case of an 80-year-old man with superficial bladder cancer who had been treated with intravesical BCG instillations. About a year after the start of immunotherapy, he presented with asthenia, low fever, night sweats and weight loss, and a few months later had a first-time seizure episode. He presented pancytopenia (Hb: 7,9 g/dL, leukocytes: 3 120/ $\mu$ L, platelets: 129,000/ $\mu$ L) and cytochemical examination of cerebrospinal fluid followed showed 20 cells / mm<sup>3</sup>, with predominance of lymphocytes, decreased glucose and elevated proteins and adenosine deaminase activity. The imaging studies documented hepatosplenomegaly and mycotic aneurysms in the abdominal aorta. The findings of the histopathological examination of the bone marrow biopsy were suggestive of granulomatous myelitis. In the microbiological examination of the blood from the bone marrow and the bronchoalveolar lavage was identified *Mycobacterium bovis*. We admitted the diagnosis of disseminated *Mycobacterium bovis* infection with meningeal, pulmonary, vascular and bone marrow involvement, as a complication of intravesical BCG instillation. Therapy with isoniazid, rifampicin and ethambutol was started.

The presentation of this case is intended to alert to rare complications of a frequent therapy. Meningeal and vascular involvement is uncommon and in the literature only 13 cases of bone marrow infection by attenuated *Mycobacterium bovis* have been described. Recognition of the complications of BCG immunotherapy is critical for the early initiation of therapy.

**Palavras-chave:** Instilações intra-vesicais de BCG, carcinoma da bexiga, BCGite, *Mycobacterium bovis*, medula óssea

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.**

# Índice

Resumo .....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	7
Caso Clínico .....	11
Discussão.....	16
Conclusão .....	21
Bibliografia.....	22
Agradecimentos.....	27
Anexos.....	28

## Introdução

O bacilo de Calmette-Guérin é uma estirpe viva atenuada do *Mycobacterium bovis* que foi desenvolvida como vacina para prevenção da tuberculose. O BCG também tem sido usado com outros fins, nomeadamente no tratamento do cancro da bexiga e do melanoma cutâneo.<sup>[1, 2]</sup>

Nos países desenvolvidos, o carcinoma de células do epitélio de transição, ou carcinoma do urotélio, é o tipo histológico mais frequente de cancro da bexiga. Cerca de 70% dos doentes com carcinoma do urotélio têm tumores superficiais, isto é, que não invadem o músculo detrusor, 25% dos doentes têm tumores músculo-invasivos e os restantes 5% têm carcinoma *in situ*.<sup>[3]</sup> O tratamento *standard* para o carcinoma superficial da bexiga é a ressecção transuretral vesical (RTU-V), contudo estes tumores têm uma grande propensão para recorrerem.

A instilação intravesical do BCG, usada como imunoterapia no tratamento do cancro da bexiga, foi descrita pela primeira vez, em 1976, por Morales<sup>[1]</sup>, que preconizava uma instilação intravesical semanal durante seis semanas consecutivas. Este ensaio clínico demonstrou que esta terapêutica adjuvante causava uma redução significativa da frequência de recorrência do carcinoma superficial da bexiga. Em 1980, um ensaio prospetivo e randomizado, realizado por Lamm *et al*, confirmou as observações de Morales.<sup>[4]</sup> Este tratamento permite erradicar o tumor residual em mais de 60% dos doentes com carcinoma papilar e em mais de 70% dos doentes com carcinoma *in situ*.<sup>[5]</sup>

A imunoterapia com BCG está recomendada no tratamento do carcinoma vesical *in situ* e em alguns casos de carcinoma papilar, em particular quando se prevê que a ressecção tumoral não possa ser completa ou quando os doentes não reúnem condições para serem submetidos a um procedimento cirúrgico.<sup>[3]</sup> O BCG tem uma eficácia superior na prevenção da recorrência do carcinoma superficial quando comparado com a terapêutica cirúrgica isolada ou com a associação de terapêutica cirúrgica e

quimioterapia.<sup>[5, 6]</sup> Reduz o número e a frequência das recorrências do tumor, previne a progressão da doença, reduz a necessidade de cistectomia e prolonga a sobrevida.<sup>[7]</sup>

O mecanismo de ação do BCG intravesical e a sua atividade anti tumoral não são claros, mas parecem estar relacionados com respostas imunes locais, moduladas e mediadas pelo BCG, que envolvem uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio. Após a instilação intravesical, o bacilo é internalizado pelas células do epitélio vesical e desencadeia uma resposta imune celular, com libertação de várias citocinas, e uma resposta inflamatória do tipo granulomatoso. A resposta imune, com ativação de mecanismos celulares citotóxicos, e a resposta inflamatória conduzem à eliminação seletiva das células tumorais. Estudos imunohistoquímicos realizados em modelos animais mostram que a integridade do sistema imunitário local, em particular do sistema celular (CD4/CD8), é condição primordial para que o BCG exerça uma atividade anti tumoral.<sup>[8-10]</sup> A existência de um defeito da imunidade celular reduz a eficácia da atividade tumoral do BCG e predispõe à disseminação da infecção. Apesar do BCG ser uma estirpe atenuada do *Mycobacterium bovis*, o bacilo permanece viável e, em determinadas circunstâncias, pode ocorrer disseminação hematogénea. Por este motivo, o tratamento com BCG está contraindicado nos doentes com imunodeficiência primária ou secundária. Está também contraindicado nos doentes com hematúria, infecção urinária e quando a cateterização uretral é traumática porque a perda na integridade da mucosa vesical facilita a disseminação sistémica do BCG.

Este tratamento é seguro e bem tolerado por mais de 95% dos doentes.<sup>[8]</sup> No entanto, embora raras, estão descritas na literatura complicações graves.<sup>[8]</sup> Pérez-Jacoiste Asín *et al* sistematizaram as complicações da imunoterapia, classificando-as em locais e sistémicas.<sup>[11]</sup> As complicações locais são as que estão confinadas às estruturas do trato génito-urinário, como a prostatite e a orquiepididimite, e que resultam do contacto direto com o bacilo. As complicações sistémicas resultam da disseminação hematogénea do bacilo, como, por exemplo, a tuberculose miliar, ou das reações-cruzadas entre os antígenos dos tecidos e os antígenos bacterianos, tendo como exemplo a artrite reativa ou Síndrome de Reiter. A disseminação sistémica do *Mycobacterium bovis* é descrita como BCGite. Ocorre mais frequentemente em indivíduos com imunodeficiências, mas também pode ocorrer em doentes



imunocompetentes.<sup>[9, 10]</sup> O envolvimento pulmonar e hepático é muito frequente nestes casos. Estão descritos casos de espondilodiscite e outras formas de envolvimento osteoarticular, nomeadamente mono-, oligo- ou poliartrite e infeções de próteses articulares, bem como abscessos musculares e envolvimento vascular e ocular.<sup>[12–14]</sup> O envolvimento meníngeo e da medula óssea são complicações muito raras.<sup>[15]</sup> Na revisão da literatura que realizamos identificámos 13 casos de infeção pelo *Mycobacterium bovis* com envolvimento da medula óssea.<sup>[13, 16–27]</sup>

O diagnóstico destas complicações baseia-se nos achados clínicos, na relação temporal entre a instilação intravesical do BCG e o início das manifestações clínicas e na presença de granulomas nos tecidos infetados. A pesquisa de micobactérias, por exame direto e cultural, é, frequentemente negativa. Segundo Pérez-Jacoiste Asín *et al*, numa revisão extensa da literatura que avaliou 282 doentes com carcinoma do urotélio tratados com instilações intravesicais do BCG, a percentagem de exames microbiológicos positivos era de 40,9%.<sup>[12]</sup> As complicações da imunoterapia podem surgir vários meses ou anos após o tratamento com o BCG. Pérez-Jacoiste Asín *et al* referem que o intervalo entre a primeira instilação intravesical e a manifestação das complicações decorrentes do tratamento é, em média, de 13,5 dias.<sup>[12]</sup> No entanto, foi reportado na literatura um caso de orquiepididimite que ocorreu 17 anos após a imunoterapia.<sup>[28]</sup> Nestes casos, o diagnóstico depende de um elevado índice de suspeição clínica. A diversidade das manifestações clínicas e o facto de as complicações poderem surgir meses ou até anos após as instilações intravesicais dificultam o diagnóstico precoce e a instituição de uma terapêutica adequada.

Quanto à terapêutica das complicações relacionadas com a instilação intravesical do BCG, são descritas na literatura abordagens muito heterogéneas. Não foi realizado, até esta data, nenhum ensaio para avaliar a terapêutica mais adequada, pelo que não há consenso quanto ao número de antibacilares que devem ser utilizados nem quanto à duração do tratamento. O papel da corticoterapia também ainda não foi avaliado em nenhum estudo prospetivo. Como o BCG é uma estirpe atenuada do *Mycobacterium bovis*, este é intrinsecamente resistente à pirazinamida. O regime terapêutico mais prescrito, segundo Pérez-Jacoiste Asín *et al*, tem sido a isoniazida e rifampicina durante 6 meses, associando etambutol nos dois primeiros meses, no entanto alguns autores

sugerem terapêutica mais prolongada (9 meses).<sup>[11, 12]</sup> Os corticoesteróides foram associados com frequência à terapêutica antibacilar nos doentes com infeção disseminada, em particular na tuberculose miliar, enfatizando o papel da reação de hipersensibilidade e da infeção ativa na patogénese das complicações sistémicas. Os casos de artrite reativa respondem à terapêutica isolada com anti-inflamatórios não-esteróides e nas formas localizadas da infeção, nomeadamente abscessos e infeção de próteses articulares, é frequente recorrer-se à abordagem cirúrgica.<sup>[15]</sup>

## Caso Clínico

Doente do género masculino, de 80 anos de idade, caucasiano, internado no serviço de Medicina II – Setor A do Hospital de Santa Maria, no dia 19/07/2012, com o diagnóstico de infeção respiratória nosocomial.

O doente recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, no dia 18/07/2012, por quadro de febre (temperatura axilar 38,5°C), tosse produtiva e prostração, com 4 dias de evolução. Negava dispneia e hemoptises. No final de Maio de 2012 tinha estado internado por pneumonia adquirida na comunidade e infeção urinária. Era negado o diagnóstico de doença pulmonar, história de tuberculose ou contato com doentes com esta infeção.

O doente tinha os diagnósticos previamente conhecidos de carcinoma do urotélio vesical, doença renal crónica – diagnosticada em 2010 e em programa regular de hemodiálise desde Dezembro de 2011 –, hipertensão arterial e doença óssea de Paget.

Em Maio de 2009 foi-lhe diagnosticado carcinoma do urotélio vesical, na sequência de investigação de hematúria. Foi submetido a RTU-V e manteve vigilância em consulta de Urologia noutra Unidade Hospitalar. Em Março de 2010 foi identificada recidiva local do tumor. O doente foi submetido a segunda RTU-V e foram-lhe propostas instilações intravesicais do BCG, que realizou mensalmente, não sabendo precisar o número de tratamentos efetuados. Em Agosto de 2010, 24 horas após uma instilação intravesical do BCG, o doente foi internado por quadro de febre, calafrio, hipotensão, elevação das enzimas hepáticas e lesão renal aguda. Teve alta recuperado, mas sem esclarecimento etiológico do quadro atrás descrito. Em Dezembro de 2010, foi objetivada nova recidiva tumoral. Suspendeu tratamentos com BCG e foi submetido a cistectomia e prostatectomia com construção de ureterostomia cutânea. Em Julho de 2011, cerca de 1 ano após o início da imunoterapia com BCG, o doente iniciou quadro de astenia, febrícula (temperatura axilar entre 37 e 37,8°C), sudorese noturna e perda ponderal. O quadro clínico motivou vários internamentos hospitalares e foi atribuído a infeções urinárias e respiratórias. O doente foi medicado com diversos antibióticos, nomeadamente quinolonas. Nos meses seguintes manteve deterioração clínica e as

queixas de astenia, mal-estar geral, febre baixa e perda ponderal. Em Novembro de 2011, foram objetivadas pancitopenia (Hb: 7,9 g/dL, leucócitos: 3 120/ $\mu$ L, plaquetas: 129 000/ $\mu$ L) e hepatoesplenomegalia e, em Junho de 2012, o doente teve um episódio inaugural de crise convulsiva. Foi assumido o diagnóstico de epilepsia vascular e iniciada terapêutica anticonvulsivante com levetiracetam.

À data do internamento, o doente mantinha seguimento na consulta de Urologia e não havia evidência clínica nem imagiológica de recidiva tumoral.

Estava medicado com agente estimulador da eritropoiese, óxido de ferro sacarosado, ácido fólico, multivitaminas, calcitriol e levetiracetam.

À admissão, o doente estava vígil mas prostrado, desorientado no tempo e no espaço e pouco colaborante. Muito emagrecido. Apirético (temperatura timpânica 36°C), com frequência respiratória de 24 ciclos/minuto, saturação periférica de oxigénio de 89% em ar ambiente, pressão arterial 105/65 mmHg e frequência cardíaca 70 bpm. Pele e mucosas descoradas e desidratadas. Sem adenomegalias nas cadeias ganglionares periféricas. À auscultação cardiopulmonar os tons cardíacos eram rítmicos e não se auscultavam sopros; o murmúrio vesicular era rude e estava mantido bilateralmente; auscultavam-se roncos em ambos os hemitóraces. Abdómen com ureterostomia no flanco direito; cicatriz cirúrgica longitudinal mediana infra umbilical com cerca de 10 cm; sem massas ou organomegalias palpáveis. Membros: equimoses dispersas; fístula arteriovenosa braquiocefálica esquerda com frémito e sopro. Sem sinais meníngeos e sem movimentos involuntários. Sem outras alterações de relevo no exame objetivo.

Da avaliação laboratorial inicial destacavam-se: anemia (Hb: 10,4 g/dL) normocítica e normocrómica, leucopenia (3 360/ $\mu$ L), trombocitopenia (46 000/ $\mu$ L), proteína C-reativa (10,6 mg/dL) elevada, ionograma e transaminases normais, GGT (83 U/L) e fosfatase alcalina (299 U/L) elevadas, hiperbilirrubinémia (bilirrubina total: 1,14 mg/dL, bilirrubina conjugada: 0,56 mg/dL), TSH e FT4 normais, urina com pH: 8,5, sem leucócitos nem nitritos. A gasimetria arterial, realizada sob aporte suplementar de oxigénio a 4 L/min, mostrava pH: 7,41, PaCO<sub>2</sub>: 41,8 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 73,3 mmHg, Sat.

O<sub>2</sub>: 94,4% e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 26,1 mmol/L. A radiografia do tórax revelava uma hipotransparência heterogênea na base do campo pulmonar esquerdo. Após colheita de sangue para exame microbiológico foi instituída antibioterapia empírica com meropenem.

Durante o internamento, além das medidas terapêuticas instituídas, foram realizados exames complementares de diagnóstico e consultados os processos dos internamentos prévios no Hospital de Santa Maria.

Da avaliação analítica realizada destacam-se os seguintes resultados: estudo da autoimunidade (anticorpos antinucleares, anti-dsDNA, anti-músculo liso, anti-mitocôndria e anti-LKM) negativo, anticorpos anti-vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 negativos, serologias dos vírus da hepatite B e C, do Epstein-Barr, do citomegalovírus e do parvovírus – negativas. O exame microbiológico do sangue periférico, incluindo pesquisa de micobactérias e fungos, e o exame bacteriológico da urina foi negativo. O teste *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) – Quantiferon TB Gold<sup>®</sup> – também foi negativo.

A ecografia abdominal mostrou fígado de dimensões aumentadas e de contornos discretamente irregulares e baço com cerca de 13 cm de eixo bipolar e de ecoestrutura homogênea. A tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal revelou “moderado derrame pleural bilateral de maior volume à direita, com atelectasia do parênquima pulmonar adjacente em ambos os lobos inferiores. Densificações fibróticas com calcificações e bronquiectasias no lobo superior do pulmão direito, de provável natureza residual. Discretas densificações lineares e em vidro despolido no lobo superior esquerdo. Ligeiras alterações de enfisema centrilobular. Adenopatias subcarinais, uma delas calcificada provavelmente residual” e “sinais de doença aterosclerótica difusa aorto-ilíaca, com pequenas dilatações aneurismáticas na aorta abdominal superior (diâmetro 3,5 cm) e na aorta infra-renal distal (2,6 cm) não se podendo excluir pequena rotura contida nestas localizações”. Foi realizada broncofibroscopia e lavado broncoalveolar. No exame microbiológico do lavado broncoalveolar foi identificado *Mycobacterium bovis* BCG. O teste de suscetibilidade aos antibióticos mostrou sensibilidade à isoniazida, à rifampicina e ao etambutol e resistência à pirazinamida.

Para investigação da pancitopenia foi realizada biópsia osteomedular e colhido sangue medular para exame microbiológico. O exame histopatológico da amostra da biópsia osteomedular mostrou “quatro pequenos granulomas epitelióides sem células gigantes multinucleadas nem necrose”. A pesquisa de microorganismos por métodos histoquímicos foi negativa. O exame bacteriológico do sangue medular foi negativo e no exame micobacteriológico foi identificado *Mycobacterium bovis*.

Procedeu-se ainda à revisão do processo do internamento motivado por episódio inaugural de crise convulsiva, em Junho de 2012. Durante esse internamento, foi realizada TC crânio-encefálica, cujos achados foram inespecíficos para o grupo etário, e punção lombar. O exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrava 20 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos, glicose 23 mg/dL (glicémia 102 mg/dL), proteínas 132,9 mg/dL e adenosina deaminase (ADA) 14,8 mg/dL. O exame bacteriológico do LCR raquidiano foi negativo e não foi solicitado exame micobacteriológico.

**Tabela 1** – Resultados dos meios complementares de diagnóstico

<b>Pesquisa de micobactérias no sangue periférico</b>	<b>Negativa</b>
IGRA	Negativo
<b>Biópsia osteomedular</b>	<b>4 pequenos granulomas epitelióides sem células gigantes multinucleadas nem necrose. Pesquisa de microorganismos por métodos histoquímicos: negativa</b>
Pesquisa de micobactérias no sangue medular	Identificação do <i>Mycobacterium bovis</i>
<b>Pesquisa de micobactérias no lavado-broncoalveolar</b>	<b>Identificação de <i>Mycobacterium bovis</i></b>
Exame citoquímico do LCR	20 células/mm <sup>3</sup> com predomínio de linfócitos Hipoglicorráquia (23 mg/dL) (glicémia: 102

mg/dL)

Hiperproteinorráquia (132,9 mg/dL)

Adenosina deaminase elevada (14,8 UI/L)

Tendo em conta as manifestações clínicas do doente, a realização prévia de imunoterapia com BCG e os achados dos exames complementares de diagnóstico admitiu-se o diagnóstico de infeção disseminada por *Mycobacterium bovis* como complicação da instilação intravesical com BCG. Assumiu-se envolvimento pulmonar e da medula óssea, como documentado pelos exames microbiológicos, e provável envolvimento meníngeo, hepático, esplénico e vascular, este último manifestado pela presença de aneurismas micóticos da aorta abdominal.

Foi instituída terapêutica antibacilar com isoniazida, rifampicina e etambutol, em doses ajustadas à função renal, contudo o doente faleceu cerca de 4 semanas após o início do tratamento.

## Discussão

A instilação intravesical do BCG, como terapêutica adjuvante no carcinoma superficial da bexiga, é atualmente recomendada como terapêutica *gold standard* no tratamento desta patologia. Desde os primeiros tratamentos com BCG, realizados em 1976 por Morales, que a imunoterapia tem mostrado superioridade à quimioterapia. Apesar disso, e como em qualquer outra intervenção médica, acarreta riscos e potenciais efeitos adversos. A infecção local ou disseminada pelo agente inoculado, descrita em casos de vacinação intradérmica com o BCG<sup>[11]</sup>, também pode ocorrer durante ou após as instilações intravesicais do BCG.

A fisiopatologia da infecção disseminada por BCG permanece pouco clara.<sup>[11]</sup> No doente com sistema imunitário íntegro, os macrófagos presentes na bexiga integram o antígeno da micobactéria instilada e apresentam-no às células T *helper*, que desencadeiam uma cascata de interações entre o *Major Histocompatibility Complex* (MHC) II, IL-1, IL-2, CD-28 e CD-80. Isto culmina numa reação de hipersensibilidade na mucosa vesical que permite eliminar as células tumorais presentes.<sup>[11]</sup> Nos casos em que o doente apresenta um compromisso dos mecanismos da imunidade celular, esta resposta imunitária está comprometida, permitindo que haja a disseminação de *Mycobacterium bovis*.<sup>[29]</sup> Nos doentes imunocompetentes, a disseminação pode ocorrer por mecanismos secundários ao trauma ou à inflamação do urotélio que permitem que o microrganismo entre na corrente sanguínea.<sup>[29]</sup> Mantém-se atualmente a discussão acerca dos mecanismos que estão na base das complicações da imunoterapia com o BCG. A presença de granulomas nos tecidos infetados e o facto de os exames microbiológicos serem, muitas vezes, negativos levou alguns autores a considerarem que as complicações da instilação intravesical do BCG resultam de uma reação de hipersensibilidade. Outros autores, após demonstrarem a presença de bacilos viáveis em tecidos infetados, assumiram que as manifestações clínicas resultam de uma infecção ativa.<sup>[12]</sup> Consideram ainda que a presença de antígenos, sejam microrganismos ou elementos estruturais de estirpes atenuadas de *Mycobacterium bovis*, é necessária para iniciar uma reação de hipersensibilidade.



Os fatores que predisõem ao desenvolvimento das complicações da imunoterapia também não estão completamente esclarecidos. Alguns autores sugerem que a disseminação hematogênea do bacilo pode ocorrer devido a: ruptura da barreira urotelial pela cateterização urinária traumática, instilação precoce após a RTU-V – segundo as *guidelines* atuais a instilação deve ocorrer 2 a 3 semanas depois da RTU para assegurar a correta cicatrização da mucosa nos locais de ressecção – e/ou infecção do trato urinário aquando da instilação.<sup>[15]</sup> A corticoterapia ( $\geq 5$  mg/dia de prednisona ou equivalente durante  $> 2$  semanas), a terapêutica com imunossupressores ou citostáticos nos 6 meses prévios, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em estadio avançado (contagem de células CD4  $\leq 200/\text{mm}^3$ ), neutropenia (contagem absoluta  $\leq 500/\mu\text{L}$ ), outras imunodeficiências primárias ou secundárias e asplenia são considerados fatores de risco e contraindicação para imunoterapia. No estudo de Pérez- Jacoiste Asín *et al*, que envolveu 282 doentes, apenas 5 doentes (1,8%) apresentavam uma causa óbvia de imunodepressão.<sup>[12]</sup> Os dados sobre outros possíveis fatores de imunossupressão são ainda limitados. Manfredi *et al* reportaram uma relação entre as complicações das instilações do BCG e o diagnóstico prévio de tuberculose.<sup>[9]</sup> Pérez- Jacoiste Asín *et al* identificaram apenas 19 doentes (6,7%) com diagnóstico prévio de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, fosse infecção latente ou doença ativa.<sup>[15]</sup> As alterações no sistema imunitário decorrentes do envelhecimento poderiam contribuir para um risco aumentado de complicações na população mais idosa. Contudo, Kanematsu *et al* não identificaram diferenças na incidência de complicações graves nos doentes com mais de 80 anos.<sup>[30]</sup>

Após a instilação intravesical do BCG, a maioria dos doentes refere sintomas irritativos, nomeadamente disúria (80%) e hematúria (40%), febre baixa (30%) e pode apresentar quadros clínicos *flu-like*.<sup>[31–33]</sup> Estas manifestações não são consideradas efeitos adversos. Resultam da resposta imunitária do hospedeiro induzida pelo *Mycobacterium bovis* e podem até ser consideradas marcadores de efeito anti tumoral adequado do BCG.<sup>[29]</sup> Ocorrem habitualmente nas 48 horas após as instilações, são autolimitadas e o tratamento é sintomático.<sup>[12]</sup> Nestes casos, o tratamento com BCG pode ser mantido, no entanto, nos casos mais sintomáticos, o intervalo de tempo entre as instilações e a dose do BCG podem ser reduzidos.<sup>[3]</sup> As semelhanças destes quadros clínicos com as manifestações de infecção urinária podem levar o clínico a prescrever

antibióticos. As quinolonas devem ser evitadas, uma vez que têm efeito antimicrobiano sobre o *Mycobacterium bovis* e podem reduzir o efeito anti tumoral da imunoterapia.<sup>[34]</sup>

Além destes sintomas autolimitados, os doentes podem apresentar manifestações clínicas diversas relacionadas com uma variedade de complicações locais e sistêmicas.<sup>[12]</sup> Gonzalez *et al* classificaram as complicações em dois grupos, manifestações de apresentação precoce e tardia.<sup>[11]</sup> As complicações precoces manifestam-se nos primeiros 6 meses, habitualmente 3 meses, após as instilações intravesicais e as complicações tardias ocorrem mais de 6 meses, habitualmente  $\geq 1$  ano, após o tratamento. As manifestações de aparecimento precoce resultam da infeção sistémica pelo *Mycobacterium bovis* atenuado, um patogéneo com baixa virulência, e da resposta de um hospedeiro imunologicamente competente. Clinicamente traduzem-se por febre e sintomas gerais e por envolvimento pulmonar e/ou hepático. O envolvimento focal do sistema génito-urinário é raro nestes doentes. A complicação sistémica mais grave é a sépsis por BCG, que se manifesta por febre, calafrios, hipotensão e, em alguns casos, falência multiorgânica. As complicações tardias resultam da reativação da infeção pelo *Mycobacterium bovis* após uma resposta imunitária adequada do hospedeiro. Após a instilação intravesical do BCG, persistem na bexiga bacilos viáveis, contudo a disseminação do bacilo é contida pela resposta imunitária adequada do hospedeiro. Algum tempo, meses ou anos, após a instilação intravesical se o doente apresentar uma condição de imunodepressão, a infeção pelo *Mycobacterium bovis*, à semelhança do que acontece com o *Mycobacterium tuberculosis*, pode reativar. As complicações tardias resultam, na maioria dos casos, do envolvimento focal do aparelho génito-urinário e traduzem-se por prostatite granulomatosa, epididimite, orquite ou envolvimento renal.<sup>[35, 36]</sup> Também foram reportados casos de envolvimento ósseo, nomeadamente espondilodiscite, aneurismas micóticos e infeção da parede torácica e dos tecidos retroperitoneais.<sup>[14, 37]</sup>

O intervalo entre a instilação intravesical e o início das complicações parece ser menor nos doentes que apresentam infeção disseminada.<sup>[11, 12]</sup> Nos doentes com apresentação tardia e formas mais localizadas de infeção, esta foi confirmada microbiologicamente em 2/3 dos doentes, comparada com 1/3 dos doentes com infeção sistémica precoce.<sup>[11]</sup> Estes dados sugerem que os mecanismos inflamatórios têm um

papel fundamental no desenvolvimento das manifestações sistêmicas e que as formas localizadas resultam da reativação da infecção.

O exame histopatológico dos tecidos infetados revela, na maioria dos doentes, a presença de granulomas. Habitualmente estes granulomas não são caseosos. A probabilidade do *Mycobacterium bovis* ser isolado depende de vários fatores, nomeadamente da técnica e do meio de cultura usado e do tipo de amostra, o número de microrganismos presentes na amostra, que, por sua vez, reflete a capacidade do sistema imunitário do hospedeiro controlar a infecção, sendo também é determinante para o isolamento do agente. Pérez-Jacoiste Asín *et al* concluíram, após revisão da literatura, que a percentagem de exames bacteriológicos positiva foi de 40,9% nos casos analisados. A baixa sensibilidade poderá ser explicada pela resposta imunitária adequada do hospedeiro, que diminui a replicação do bacilo, ou porque no caso de reações de hipersensibilidade há formação de granulomas com raros bacilos viáveis.<sup>[11]</sup> Segundo Pérez-Jacoiste Asín *et al* o tecido infetado é a melhor amostra para o exame cultural com uma taxa de positividade de 42,2%.<sup>[12]</sup> O isolamento do *Mycobacterium bovis* na urina tem um baixo valor preditivo positivo. As novas técnicas moleculares, baseadas na reacção em cadeia da polimerase (PCR), podem permitir uma maior taxa de sucesso diagnóstico, mas não existem ainda estudos comparativos que permitam aferir esta conclusão.

Existe na literatura uma grande variedade de abordagens terapêuticas para o tratamento das complicações associadas às instilações intravesicais do BCG, não existindo um claro consenso acerca do regime terapêutico antibacilar mais adequado, nem da duração ideal do mesmo. A instituição de terapêutica antibacilar, com ou sem corticoterapia é a abordagem mais comum no caso de complicações locais ou sistêmicas de complicações relacionadas com a infecção por BCG. O esquema sugerido por Pérez-Jacoiste Asín *et al* é isoniazida e rifampicina durante seis meses, devendo associar-se o etambutol nos primeiros dois meses. Este esquema baseia-se no esquema recomendado para as infeções por *Mycobacterium tuberculosis*, tendo em conta o padrão de resistência *in vitro* do *Mycobacterium bovis*. Estão descritos na literatura, casos de doentes que foram eficazmente tratados com antibióticos da classe das fluoroquinolonas, em alternativa à isoniazida e à rifampicina.<sup>[11]</sup> As fluoroquinolonas

apresentam uma menor toxicidade hepática comparativamente à terapia antibacilar. Os corticoesteróides também foram usados como adjuvante à terapêutica antibacilar em alguns doentes com infecção disseminada, maioritariamente com tuberculose miliar. Nos casos de infecção localizada, nomeadamente abscessos, infecções vasculares ou de próteses, deve ser considerada a abordagem cirúrgica. Tendo em conta que não existem estudos com indicações claras sobre o melhor regime terapêutico a adotar em cada caso, a escolha deverá basear-se nas características individuais de cada doente, se se trata de uma complicação local ou sistémica e da gravidade clínica, exigindo uma ponderação e escolha cuidada por parte do médico assistente.<sup>[11]</sup>

Não existe consenso na literatura quanto ao potencial risco de reintrodução da imunoterapia após o diagnóstico das complicações. A maioria dos autores considera a infecção sistémica por BCG uma contraindicação absoluta para reiniciar o esquema terapêutico.<sup>[33, 38]</sup> Apesar disso, é deixado ao critério do médico assistente o adiamento ou suspensão da terapêutica, tendo em conta a gravidade dos sintomas apresentados pelo doente.<sup>[39]</sup>

Ainda que o prognóstico dos doentes com complicações do tratamento com o BCG seja considerado bom, as taxas de mortalidade (5,4%) e de incapacidade a longo prazo (7,4%) não são negligenciáveis.<sup>[12]</sup> Os três fatores associados a uma maior mortalidade são: idade avançada, nomeadamente mais de 65 anos à data do diagnóstico, infecção disseminada e envolvimento vascular.<sup>[12]</sup>

## Conclusão

O caso aqui apresentado ilustra a dificuldade do diagnóstico de complicações graves de uma terapêutica usada com muita frequência. À semelhança de outros casos descritos na literatura, o doente não apresentava fatores óbvios de imunossupressão, além da idade e da doença renal crônica em programa regular de hemodiálise. Embora estas duas condições sejam apresentadas por alguns autores como fatores de risco para complicações da imunoterapia com BCG, outros autores refutam essas hipóteses.

As manifestações clínicas do doente aqui apresentado têm particularidades relevantes. No decorrer do tratamento com o BCG, cerca de 24 horas após uma instilação intravesical do *Mycobacterium bovis* atenuado, o doente foi internado por apresentar um quadro de febre, calafrio, hipotensão arterial, lesão renal aguda e elevação das enzimas hepáticas. Teve alta hospitalar alguns dias depois, clinicamente recuperado. Cerca de um 1 ano depois do início da imunoterapia iniciou queixas de astenia, perda ponderal e febre baixa e quase 2 anos depois do início do tratamento é documentada infecção sistêmica pelo *Mycobacterium bovis* com envolvimento pulmonar e da medula óssea e muito provável envolvimento meníngeo e vascular. Podemos assim considerar que este doente teve uma complicação precoce do tratamento com evolução favorável, por resposta adequada no sistema imunitário, e que a mielite granulomatosa e o envolvimento pulmonar, meníngeo e vascular traduzem, muito provavelmente, uma reativação da infecção. Este caso ilustra bem a necessidade de uma elevada suspeição clínica para efetuar um diagnóstico precoce e instituir a terapêutica adequada.

Apesar dos avanços realizados nesta área, muito do conhecimento que temos das complicações da imunoterapia com BCG vem da divulgação de *case reports* de doentes tratados por clínicos com abordagens diagnósticas e terapêuticas muito distintas. São necessários estudos que incidam no esclarecimento dos mecanismos de atuação do BCG, na identificação de fatores preditivos que permitam reconhecer os doentes em risco e nas estratégias de prevenção das complicações. Desta forma conseguiremos ter uma compreensão mais profunda e abrangente desta entidade e poderemos melhorar a nossa atuação.

## Bibliografia

1. Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W. (1976) Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*, **116**, 180–183. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>.
2. Molife, R. and Hancock, B.W. (2002) Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002: 10.1016/S1040-8428(02)00014-8.
3. Meyer, J.-P., Persad, R. and Gillatt, D.A. (2002) Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgraduate medical journal*, **78**, 449–54. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1742458&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
4. Lamm, D. (1985) Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J-Urol-(Baltimore)*, 1985.
5. Shelley, M.D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T.J., Coles, B., Burgon, K., et al. (2001) A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU International*, **88**, 209–216.
6. Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., Compérat, E., Kaasinen, E., Palou, J., et al. (2016) EAU Guidelines on Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology*, 2016.
7. de Saint Martin, L., Boiron, C., Poveda, J.D. and Herreman, G. (1993) [Generalized BCG infection after intravesical instillations of Calmette-Guerin bacillus]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, **22**, 1352–1356.
8. Oliveira, M.J., Vaz, D., Carvalho, A., Braga, R. and Duarte, R. (2015) BCGitis: A rare complication after intravesical BCG therapy Letter to the editor. *J Bras Pneumol*, **41**, 480–481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635097/pdf/1806-3713-jbpneu-41-05-00480.pdf>.
9. Manfredi, R., Dentale, N., Piergentili, B., Pultrone, C. and Brunocilla, E. (2009) Tubercular disease caused by Bacillus of Calmette-Guerin as a local adjuvant

- treatment of relapsing bladder carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*, **24**, 621–627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877893>.
10. Deeks, S.L., Clark, M., Scheifele, D.W., Law, B.J., Dawar, M., Ahmadipour, N., et al. (2005) Serious adverse events associated with Bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **24**, 538–541.
  11. Gonzalez, O.Y., Musher, D.M., Brar, I., Furgeson, S., Boktour, M.R., Septimus, E.J., et al. (2003) Spectrum of Bacille Calmette - Guerin (BCG) Infection after Intravesical BCG Immunotherapy. *Clinical Infectious Diseases*, **36**, 140–148. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/344908>.
  12. Pérez-Jacoiste Asín, M.A., Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F., Lumbreras, C., Tejido, Á., San Juan, R., et al. (2014) Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer. *Medicine*, **93**, 236–254. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201410030-00001>.
  13. Gao, C.Q., Mithani, R., Leya, J., Dawravoo, L., Bhatia, A., Antoine, J., et al. (2011) Granulomatous hepatitis, choroiditis and aortoduodenal fistula complicating intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy: Case report. *BMC Infectious Diseases*, **11**.
  14. Kanamori, H., Isogami, K., Hatakeyama, T., Saito, H., Shimada, K., Uchiyama, B., et al. (2012) Chest wall abscess due to Mycobacterium bovis BCG after intravesical BCG therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012: 10.1128/JCM.05888-11.
  15. Nadasy, K.A., Patel, R.S., Emmett, M., Murillo, R.A., Tribble, M.A., Black, R.D., et al. (2008) Four cases of disseminated mycobacterium bovis infection following intravesical BCG instillation for treatment of bladder carcinoma. *Southern Medical Journal*, **101**, 91–95.
  16. Dammert, P., Boujaoude, Z., Rafferty, W. and Kass, J. (2013) Fever of unknown origin and pancytopenia caused by culture-proven delayed onset disseminated bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical instillation. *BMJ case reports*, **2013**.
  17. Andres, E., Kuhnert, C., Perrin, A.E., Averous, G., Ruellan, A., Goichot, B., et al. (1999) Sepsis syndrome and bone marrow granulomatosis after intravesical

- instillation of BCG. *Presse Med*, 1999. (artigo não disponível online)
18. Mooren FC, Lerch MM, Ullerich H, Burger H, D. (2000) Systemic granulomatous disease after intravesical BCG instillation. *BMJ case reports*, **320**, 1992.
  19. Kesten, S., Title, L., Mullen, B. and Grossman, R. (1990) Pulmonary disease following intravesical BCG treatment. *Thorax*, 1990: 10.1136/thx.45.9.709.
  20. Liaw, F., Tan, Y.Y. and Hendry, D. (2017) Systemic BCG-osis following intravesical BCG instillation for bladder carcinoma. *Clinical Case Reports*, **5**, 1569–1572. <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.1129>.
  21. Elzein, F., Albogami, N., Saad, M., Tayeb, N. El, Alghamdi, A. and Elyamany, G. (2016) Disseminated Mycobacterium bovis Infection Complicating Intravesical BCG Instillation for the Treatment of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. 2016: 10.4137/CCRep.S39904.TYPE.
  22. Nemeth, J., Stoiser, B., Winkler, H.M., Müllauer, L., Graninger, W. and Winkler, S. (2008) Bone marrow infection with bacillus Calmette-Guérin (BCG) after intravesical immunotherapy. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **120**, 121–123.
  23. Dederke, B., Riecken, E.O. and Weinke, T. (1998) A case of BCG sepsis with bone marrow and liver involvement after intravesical BCG instillation. *Infection*, **26**, 54–57.
  24. Viallard, J., Denis, D., Texier-Maugein, J., Parrens, M., Faure, I., Pellegrin, J., et al. (1999) Disseminated Infection After Bacille Calmette -Guérin Instillation Treatment of Bladder Carcinoma. *Clinical Infectious Diseases*, **29**, 451–452. <http://dx.doi.org/10.1086/520238%5Cnhttp://cid.oxfordjournals.org/content/29/2/451.full.pdf>.
  25. Korac, M., Milosevic, B., Lavadinovic, L., Janjic, A. and Brmbolic, B. (2009) [Disseminated BCG infection in patients with urinary bladder carcinoma]. *Med Pregl*, 2009.
  26. Vaisban, E., Melamed-Snapir, Y., Braester, A., Tanasijtchouk, T., Cohen, H. and Nassar, F. (2005) Bone marrow fibrosis and caseating granulomas associated with intravesicular BCG treatment. *European Journal of Internal Medicine*, **16**, 301–303.
  27. Elmer, a, Bermes, U., Drath, L., Büscher, E. and Viertel, a (2004) [Sepsis and multiple organ failure after BCG-instillation for bladder cancer]. *Der Internist*, 2004: 10.1007/s00108-004-1205-8.



28. Rafael Salvador, MD, Ramon Vilana, M., Xavier Bargalló, MD, Xavier Araque, M. and Carlos Nicolau, M. (2007) Tuberculous Epididymo-orchitis After Intravesical BCG Therapy for Superficial Bladder Carcinoma: Sonographic Findings.
29. Bohle, A. and Brandau, S. (2003) Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, **170**, 964–969.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913751>.
30. Kanematsu, A., Inoue, T., Iwamura, H., Takahashi, T., Segawa, T., Nakano, T., et al. (1998) Intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for patients over 80 years old. *Acta Urologica Japonica*, 1998.
31. Koya, M.P., Simon, M.A. and Soloway, M.S. (2006) Complications of Intravesical Therapy for Urothelial Cancer of the Bladder. *Journal of Urology*, **175**, 2004–2010.
32. Vazquez-Lavista, L.G., Flores-Balcazar, C.H. and Llorente, L. (2007) [The bacillus Calmette-Guerin as immunomodulator in bladder cancer]. *Rev Invest Clin*, **59**, 146–152.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve%7B%7Ddb=PubMed%7B%7Ddopt=Citation%7B%7Dlist%7B\\_%7Duids=17633803](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve%7B%7Ddb=PubMed%7B%7Ddopt=Citation%7B%7Dlist%7B_%7Duids=17633803).
33. Rischmann, P., Desgrandchamps, F., Malavaud, B. and Chopin, D.K. (2000) BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *European urology*, **37 Suppl 1**, 33–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575271>.
34. Durek, C., Rüsç-Gerdes, S., Jocham, D. and Böhle, A. (1999) Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. *Journal of Urology*, 1999: 10.1016/S0022-5347(05)68078-0.
35. Joaquim, A., Custódio, S., Pimentel, F.L., Fidalgo Matos, J., Peixoto, V., Faria, A.L., et al. (2012) Bacillary prostatitis after intravesical immunotherapy: A rare adverse effect. *Case Reports in Oncology*, 2012: 10.1159/000336445.
36. Demers, V. and Pelsser, V. (2012) ‘BCGitis’: A rare case of tuberculous epididymo-orchitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Radiol Case Rep*, **6**, 16–21.
37. Obaid, S., Weil, A.G., Rahme, R., Gendron, C. and Shedid, D. (2011) Mycobacterium bovis spondylodiscitis after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Surgical neurology international*, 2011: 10.4103/2152-7806.89879.
38. Lamm, D.L. (2000) Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy

in superficial bladder cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **31 Suppl 3**, S86-90.

39. Brausi, M., Oddens, J., Sylvester, R., Bono, A., Van De Beek, C., Van Andel, G., et al. (2014) Side effects of bacillus calmette-guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: Results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose an. *European Urology*, **65**, 69–76.

## Agradecimentos

*“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado  
É alguém que acredite que ele possa ser realizado.”*

**Roberto Shinyashiki**

Quero expressar o meu agradecimento à Dra. Sandra Braz por todo o acompanhamento na realização deste trabalho e por ter sido uma marca importante no meu percurso acadêmico. Agradeço por me ter mostrado que mais do que tratar doenças, o papel de um verdadeiro médico é tratar Pessoas. Ao longo da minha carreira guardarei como exemplo a sua dedicação, empenho e brio profissional.

Agradeço também à minha Mãe, a inspiração que sustenta todos os meus passos com a sua força e apoio incondicional. E ao meu Pai, que, esteja onde estiver, está neste momento de lágrima no canto do olho a rebentar de orgulho por ver que, apesar de tudo, eu estou cada vez mais perto de alcançar o meu (nosso) sonho.

Não podia ainda esquecer a minha família de Medicina na UMa e todos os outros que se juntaram pelo caminho e que deram também outro sentido a este percurso, com o dom da verdadeira amizade.

Por último, agradecer a todos os professores, médicos, enfermeiros, auxiliares e, acima de tudo, aos doentes que fui encontrando pelo caminho e que me deram a oportunidade de aprender.

Obrigada à FML, casa de todos os sonhos, que me deu a oportunidade de ser muito mais do que uma simples estudante de medicina.

## Anexos

**Tabela 2** – Resumo dos casos de BCGite encontrados na literatura com afeção da medula óssea

Autores	Doente	Idade	Intervalo entre as instilações e o início dos sintomas	Quadro Clínico	Achados Laboratoriais	Exames de Imagem	Isolamento de Agente	Terapêutica	Evolução	Órgãos Afectados
<b>Gao et al (2011)</b> <sup>[13]</sup>	1	61 anos	17 meses	Astenia, febre baixa, suores noturnos, perda ponderal. Elevação de enzimas hepáticas.	-----	<b>TC tóraco-abdomino-pélvica</b> – formações nodulares distribuídos de forma heterogénea em ambos os pulmões, provável processo infeccioso	<b>Hemoculturas</b> – Negativas <b>Biópsia Hepática</b> - Múltiplos granulomas não caseosos; - Coloração Ziehl-Neelson negativa; - Cultura para micobactérias negativa; - <b>Hibridização por técnica de PCR</b> – <i>isolamento de espécie do complexo M.</i>	Rifampicina + Isoniazida + Etambutol durante 12 meses	<b>Complicação com alteração da visão após início da terapêutica</b> – diagnosticada como coroidite multifocal bilateral  <b>Complicação com Hemorragia gastrointestinal alta dois meses após término da terapêutica</b> – Diagnosticada como fístula aortoduodenal secundária a	Fígado  Medula óssea  Olho  Infeção Vascular Micótica

							<i>bovis</i> <b>Biópsia Medula óssea</b> - Granulomas não caseosos; - Coloração Ziehl-Neelson negativa; - <b>Cultura para micobactérias isolamento de M. bovis</b>		aneurisma micótico. Reiniciou terapêutica antibacilar.  Resolução com manutenção dos défices visuais.	
<b>Dammer t et al (2013)<sup>[16]</sup></b>	2	78	6 meses	Febre, mal-estar, perda ponderal (primeiro interpretad a com infecção respiratóri a e medicado com	Pancitopenia Aumento da Fosfatase Alcalina	<b>TC tóraco- abdomino- pélvica –</b> Múltiplas opacidades em vidro despolido em ambos os hemitóracos	<b>Biópsia Hepática</b> - Granulomas não caseosos - Coloração Ziehl-Neelson negativa - Cultura para isolamento de micobactérias negativo - Hibridização por técnica de PCR	Rifampicina + Isoniazida + Etambutol durante 12 meses  Por efeitos adversos, Isoniazida foi substituída por Ciprofloxacina	<b>Favorável Resolução total</b>	Medula óssea

ciprofloxa  
cina).  
Agravame  
nto  
progressiv  
o do  
quadro.

negativo a

**Biópsia Medula  
óssea**

- Granulomas não  
caseosos  
- Coloração  
Ziehl-Neelson  
negativa  
- **Cultura para  
isolamento de  
micobactérias  
Positivo para *M.  
bovis***  
- Hibridização por  
técnica de PCR  
negativo

<b>Liaw et al.</b> <b>(2017)</b> <sup>[20]</sup>	3	63	Após 2ª instilação	Febre, mal-estar, suores noturnos, anorexia e cefaleias com 3	Pancitopenia  Aumento das Transaminases  Aumento da PCR	<b>RX Tórax</b> – sem alterações  <b>TC tóraco- abdomino- pélvica –</b>	<b>Biópsia Medula óssea</b> Características reativas e numerosos granulomas não caseosos de	Rifampicina + Isoniazida + Etambutol (duração não mencionada) + Ciprofloxacin	-----	Medula óssea
---	---	----	-----------------------	---	---	---	--	---	-------	-----------------

				semanas de evolução	Lesão Renal Aguda	esplenomegalia e hidronefros e do rim direito	pequeno tamanho	a + Corticóide PO		
Elzein F. et al. (2016) <sup>[21]</sup>	4	88	Após 4ª instilação	Febre, dispneia, episódios de síncope. Palpitação s. Sinais de coagulação intravascular disseminada.	Pancitopenia Elevação marcadores inflamatórios Elevação bilirrubina e fosfatase alcalina	TC tóraco-abdomino-pélvica – Opacidades em vidro despolido nas bases pulmonares	Biópsia hepática Não realizada pelos riscos inerentes à Coagulação Intravascular Disseminada	Rfampicina + Isoniazida + Etambutol + Corticóide PO	Favorável	Pulmão  Fígado  Medula óssea
							Cultura para micobactérias de expetoração, medula óssea, líquido cefalo-			

							raquidiano e urina					
							Negativos					
Nemeth J. et al. (2008) <sup>[22]</sup>	5	68	2 anos	Febre	Pancitopenia	TC tóraco-	Biópsia Medula	Rifampicina	Favorável	Medula		
				intermitent		abdomino-	óssea	+ Isoniazida	Assintomático após 9	óssea		
				e, perda	Elevação	pélvica	-Granulomas não	+ Etambutol	meses de terapêutica			
				ponderal	Fosfatase	Sem	caseosos;	Durante 9				
					Alcalina	alterações	- Coloração	meses				
									Ziehl-Neelson			
									negativa;			
									- Hibridização por			
									técnica de PCR			
									negativo			
									Cultura			
									expetoração			
									Negativo			
									Análise de Urina			
									- Urocultura			
									Positiva para <i>M.</i>			
									<i>bovis</i>			
									-Hibridização			
									por técnica de			





perda  
ponderal,  
dispneia,  
hipotensão

peracila-  
tazobactam)

<b>Viallard J. et al. (1999)</b>	7	70	3 Anos e 6 meses	Febre intermitent e, suores noturnos, anorexia, perda ponderal com 3 semanas de evolução. Tosse produtiva e dispneia.	Pancitopenia	<b>RX tórax</b> Opacidades nodulares no hemitórax direito	<b>Broncoscopia</b> Sem alterações  <b>Lavado bronco alveolar</b> Sem alterações  <b>Biópsia pulmonar</b> Não se identificaram granulomas  <b>Biópsia medula óssea</b> Granulomas epitelioides não caseosos  - Cultura para micobactérias	Rifampicina + Isoniazida + Etambutol durante 2 meses seguida de 9 meses de Isoniazida + Rifampicina	<b>Favorável</b>	Medula óssea
----------------------------------	---	----	------------------	---	--------------	--	---	---	------------------	--------------

							<b>isolamento de M. bovis</b> <b>-Hibridização por técnica de PCR –</b> <i>isolamento de espécie do complexo M. bovis</i>			
							<b>Análise de Urina</b> <b>- urocultura</b> <b>Positiva para M. bovis</b>			
<b>Korac M. et al (2009)</b>	8	50	Após 4ª instilação	Febre alta, fadiga, vômitos, urina escura, fezes acólicas, icterícia	Pancitopenia  Elevação das enzimas hepáticas  Elevação da fosfatase alcalina	-----	<b>Biópsia medula óssea</b>  Múltiplos granulomas não caseosos	Terapia antibacilar não especificada + corticoides	<b>Favorável</b>	Fígado  Baço Medula óssea
<b>Vaisban</b>	9	77	4 Anos após	Febre	Pancitopenia	<b>TC toraco-</b>	<b>Hemoculturas</b>	Rifampicina	5 meses depois do	Medula

<b>E. et al</b> <b>.(2005)</b> <sup>[26]</sup> 1			instilação	intermitent e com 1 mês de evolução Suores noturnos, mal-estar, perda ponderal		<b>abdomino- pélvica</b>  Sem alterações de relevo	Negativa  <b>Teste Mantoux</b>  Negativo  <b>Cultura expetoração para micobactérias</b>  Negativo  <b>Biópsia medula óssea</b> <b>Granulomas com necrose caseosa</b>	+ Isoniazida + Etambutol + Estreptomici na	início da terapêutica – óssea recorrência da pancitopenia – <b>Biópsia medula óssea com sinais de mielofibrose</b>	
<b>Elmer</b> <b>A.et al.</b> <b>(2004)</b> <sup>[27]</sup>	10	62	4 semanas após última instilação	Febre, mal estar, icterícia das escleróticas	Pancitopenia  Função hepática anormal	-----	<b>Biópsia medula óssea e hepática</b>  Múltiplos granulomas não caseosos	Terapêutica antibacilar  não especificada + corticoides	Melhoria parcial  <b>Complicação</b>  Trombose venosa intracraniana  <b>Morte</b> <b>2 meses após a admissão</b>	Sépsi severa com falência multiorgânica  Fígado

										Medula Óssea
Andrés E. et al. (1999) <sup>[17]</sup>	11	70	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Septicemia
										Granulomatose medula óssea
Mooren et al. (2000) <sup>[18]</sup>	12	75	4 semanas após a última instilação	Febre recorrente (40°C) com dois meses de evolução	Trombocitopenia Elevação das transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e lípase pancreática	TC tórax Infiltrado em vidro despolido e padrão micronodular	Biópsia medula óssea e hepática Numerosos granulomas não caseosos com células epitelioides e células gigantes	Rifampicina + Isoniazida + Etambutol Duração não especificada	Progressão favorável Reversão sintomática e dos achados laboratoriais	Fígado Medula Óssea
							Culturas de sangue, expetoração e suco gástrico Negativas			

## Urocultura

### Isolamento de *M.*

### *bovis*

<b>Keston</b>	13	67	4 Semanas	Febre	Pancitopenia	<b>RX tórax</b>	<b>Cultura de</b>	Isoniazida +	Progressão favorável.	Fígado
<b><i>et al.</i></b>			após última	intermitent	Elevação das	Reforço	<b>sangue, urina,</b>	Rifampicina	Remissão da	
<b>(1990)<sup>[19]</sup></b>			instilação	e, perda	transaminases	reticular	<b>expetoração,</b>	Duração não	sintomatologia.	Pulmão
				ponderal	hepáticas e	bilateral	<b>lavado</b>	especificada.		
				(4,5Kg)	fosfatase	difuso	<b>broncoalveolar,</b>			Medula
				com 1 mês	alcalina.		<b>medula óssea</b>			Óssea
				de		<b>Cintigrafia</b>	Negativas			
				evolução.		<b>com gálio-</b>				
						<b>67</b>	<b>Biópsia medula</b>			
				Horas		Aumento da	<b>óssea</b>			
				após 4º		captação	Granulomas não			
				tratamento		pulmonar	caseosos			
				apresentou		bilateral e				
				febre e		esplenomeg				
				sintomas		alia				
				urinários.						